

André Ricardo Araujo da Silva<sup>1,2</sup>, Maria Luiza Costa de Lima Simões<sup>2</sup>, Lúcia dos Santos Werneck<sup>2</sup>, Cristiane Henriques Teixeira<sup>2</sup>

# Infecções relacionadas à assistência à saúde por *Staphylococcus* coagulase negativa em unidade de terapia intensiva neonatal

*Healthcare associated infections caused by coagulase-negative Staphylococci in a neonatal intensive care unit*

1. Departamento Materno-Infantil, Universidade Federal Fluminense - UFF - Niterói (RJ), Brasil.  
2. Prontobaby-Hospital da Criança - Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

Estudo realizado na unidade de terapia intensiva neonatal do Prontobaby-Hospital da Criança - Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

**Conflitos de interesse:** Nenhum.

Submetido em 7 de abril de 2013  
Aceito em 13 de agosto de 2013

**Autor correspondente:**

André Ricardo Araujo da Silva  
Departamento Materno-Infantil da Universidade Federal Fluminense  
Rua Marquês do Paraná, 303 - Centro  
CEP: 24030-210 - Niterói (RJ), Brasil  
E-mail: andrericardoaraujo@terra.com.br

DOI: 10.5935/0103-507X.20130041

## RESUMO

**Objetivo:** Avaliar as infecções relacionadas à assistência à saúde, em unidade de terapia intensiva neonatal, causadas pelo *Staphylococcus* coagulase negativa, verificando o perfil de sensibilidade antimicrobiana e possíveis esquemas antibióticos eficazes.

**Métodos:** Estudo descritivo retrospectivo de uma série de casos de infecções relacionadas à assistência à saúde tardias de origem hospitalar atribuída ao *Staphylococcus* coagulase negativa, avaliando o perfil de sensibilidade antimicrobiana. Foram estudados os recém-nascidos internados entre 1º de janeiro de 2010 a 30 de junho de 2012 em uma unidade de terapia intensiva neonatal da cidade do Rio de Janeiro, sendo todos os pacientes oriundos de outras unidades.

**Resultados:** Foram admitidos 765 pacientes, totalizando 3.051 pacientes-dia e uma densidade de incidência de infecção geral de 18,9 por 1.000 pacientes-dia. A taxa de utilização de cateteres venosos centrais foi de 71,6% e a positividade das culturas de todos os sítios para todas as infecções relacionadas à assistência à saúde foi de 68,4%. O *Staphylococcus* coagulase negativa foi implicado em 11

(19,2%) das 57 infecções relacionadas à assistência à saúde e *Klebsiella pneumoniae* produtor de *betalactamase* de espectro estendido e *Candida* sp em 5 ocasiões cada. Das 11 infecções, 10 (90,9%) foram atribuídas a infecções primárias de corrente sanguínea. A sensibilidade dos isolados de *Staphylococcus* coagulase negativa em relação à vancomicina, clindamicina, ciprofloxacina, oxacilina e gentamicina foi de 100%, 81,8%, 72,7%, 27,2%, 22,2%, respectivamente. Não houve óbito atribuído diretamente à infecção por *Staphylococcus* coagulase negativa.

**Conclusão:** O *Staphylococcus* coagulase negativa foi o principal agente encontrado nas infecções relacionadas à assistência à saúde tardias de origem hospitalar, sendo baixas as taxas de infecções relacionadas a cateter venoso central. Em hospitais semelhantes ao aqui estudado, com elevado perfil de resistência à oxacilina, a vancomicina pode ser utilizada como terapêutica inicial, sendo também a clindamicina uma alternativa viável.

**Descritores:** Infecção hospitalar; Unidades de terapia intensiva neonatal; *Staphylococcus*

## INTRODUÇÃO

No Brasil, estima-se que cerca de 60% dos casos de mortalidade infantil ocorram no período neonatal, sendo as infecções relacionadas à assistência à saúde (IRAS) tardias de origem hospitalar uma das principais causas. As IRAS chegam a afetar mais de 30% dos neonatos.<sup>(1,2)</sup> O termo “infecções relacionadas à assistência à saúde” vem substituindo progressivamente o termo “in-

fecção hospitalar”, pois engloba tanto infecções relacionadas à assistência, como aquelas relacionadas à falha na assistência, prevenção, diagnóstico e tratamento.<sup>(2)</sup>

Nesse contexto, o grupo dos *Staphylococcus* coagulase negativa (SCN) tem importância fundamental, pois é apontado como o principal agente de IRAS em neonatologia.<sup>(3-7)</sup> A identificação do agente em culturas provenientes de pacientes gera duas dificuldades: a primeira é a distinção entre colonização e infecção, em virtude da bactéria ser encontrada de forma habitual na pele dos recém-nascidos, e a segunda é a determinação do melhor esquema antibiótico para o tratamento, considerando o perfil de sensibilidade antimicrobiana e o possível efeito de indução de resistência na unidade de tratamento.<sup>(1,8,9)</sup>

Em relação ao tratamento das infecções por SCN, o grande dilema, nas unidades de terapia intensivas, é determinar se é possível a utilização de esquemas menos potentes que poupem a vancomicina, habitualmente a droga de primeira escolha em várias unidades, em virtude da elevada resistência à oxacilina e a aminoglicosídeos.<sup>(10-12)</sup> Recentemente, foi demonstrada a possibilidade de tratamento com outros esquemas antimicrobianos menos potentes, como a cefazolina.<sup>(3)</sup>

Considerando a importância do agente e a realidade heterogênea dos serviços nacionais de neonatologia, nos quais muitos se caracterizam pela admissão de recém-nascidos oriundos de várias maternidades, é fundamental estabelecer a magnitude da infecção causada pelo SCN e traçar um perfil dos possíveis esquemas antimicrobianos a serem utilizados quando o agente for suspeito ou isolado em casos de IRAS tardias.

Dessa forma, o presente estudo teve como objetivos mensurar a importância do SCN como causador de IRAS tardias de origem hospitalar em uma unidade de terapia intensiva neonatal (UTIN) do Rio de Janeiro e determinar o perfil de sensibilidade do agente, com intuito de estabelecer a melhor terapêutica possível nesse cenário.

## MÉTODOS

Estudo descritivo retrospectivo de uma série de casos de IRAS tardias atribuída ao SCN e seu perfil de sensibilidade antimicrobiana, em uma UTIN da cidade do Rio de Janeiro (RJ).

A UTIN dispõe de 11 leitos e faz parte de uma das 4 UTIs do Prontobaby-Hospital da Criança, entidade privada, localizada na zona norte do município do Rio de Janeiro. O hospital não conta com maternidade própria e todos os pacientes internados são referidos da própria emergência ou de outras unidades (públicas e/ou privadas).

A vigilância das IRAS tardias de origem hospitalar é realizada diariamente por um médico infectologista ou enfermeira, ambos especialistas em controle de infecção hospitalar, e os critérios diagnósticos adotados para IRAS em neonatologia foram os recomendados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) publicados em 2010.<sup>(2)</sup> De forma sucinta, as infecções são classificadas de acordo com a presença ou não de dispositivos invasivos e pela topografia específica de acometimento.

Em relação à infecção primária de corrente sanguínea com confirmação laboratorial (IPCSL), o SCN foi considerado agente causal caso cultivado em pelo menos duas hemoculturas coletadas em dois locais diferentes (com intervalo máximo de 48 horas entre as coletas) ou isolado em uma hemocultura periférica de paciente com cateter vascular central (CVC). Adicionalmente, foi necessária a presença de pelo menos um dos sinais e sintomas para o diagnóstico de infecção: instabilidade térmica ou hemodinâmica, apneia, intolerância alimentar ou à glicose, desconforto respiratório, instabilidade hemodinâmica ou hipoatividade/letargia. Foi considerado como clinicamente significativo o crescimento do agente infeccioso nas primeiras 48 horas após a coleta; houve infecção associada ao cateter venoso central se a cultura da ponta de cateter detectasse um crescimento >15 UFC/mL (pela técnica semiquantitativa) ou se fosse verificada presença de pus no sítio de inserção do cateter.

A tabulação das taxas de infecção também obedeceu aos critérios estabelecidos pela ANVISA, sendo utilizada a medida de densidade de incidência tanto para infecções detectadas por faixa de peso quanto para dispositivo invasivo. Para cálculo das taxas, foi necessário um número mínimo de 50 pacientes-dia ou dispositivos-dia. Quando esse valor não foi alcançado no ano, foi feito um agrupamento, até atingir esse valor.

Foram incluídos, no estudo, os recém-nascidos admitidos entre 1º de janeiro de 2010 a 30 de junho de 2012 e que permaneceram mais de 24 horas na unidade. As crianças que permaneceram com período inferior a 24 horas foram excluídas.

A identificação do SCN em espécimes clínicos foi realizada no laboratório de microbiologia do hospital, conforme solicitação dos médicos assistentes. A análise das amostras foi realizada pelo aparelho *MicroScan autoScan-4 Siemens*<sup>®</sup> para identificação e determinação da concentração inibitória mínima (CIM), por método semiautomatizado. Em algumas situações, foi realizado o processamento manual das culturas e análise do perfil de sensibilidade antimicrobiana por meio do teste de disco-difusão, conforme os padrões descritos pelo *Clinical and Laboratory Standard Institute* (CLSI).<sup>(13)</sup>

Foram analisadas variáveis clínicas como gênero, idade por ocasião da infecção, peso ao nascer, esquema antimicrobiano utilizado, tempo de internação, tipo de dispositivo invasivo utilizado, e desfecho clínico. A mortalidade atribuída à infecção foi considerada aquela ocorrida até 14 dias após a cultura positiva e mortalidade geral aquela ocorrida após 30 dias da data da infecção.

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho em 19 de julho de 2012, sob o parecer número 58.636, tendo sido considerada desnecessária a obtenção do termo de consentimento dada a natureza observacional do estudo. A pesquisa foi registrada na Plataforma Brasil sob o número CAAE 00678912.0.0000.5257.

## RESULTADOS

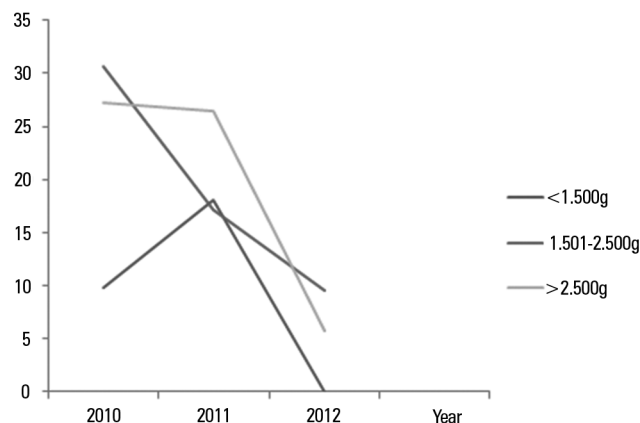
Durante o período de estudo foram admitidos 765 pacientes, totalizando 3.051 pacientes-dia. Em relação à origem, todos os pacientes foram referidos de outras unidades ou da própria emergência. A tabela 1 mostra o quantitativo de pacientes-dia, conforme o período de tempo e a faixa de peso.

**Tabela 1** - Pacientes-dia admitidos na unidade de terapia intensiva neonatal de acordo com o período de tempo e a faixa de peso

Peso (g)/Ano	2010	2011	2012	Total
<1.500	102	55	19	176
1.501-2.500	423	174	316	913
>2.500	478	605	879	1.962
Total	1.003	834	1.214	3.051

Quanto aos dispositivos invasivos, houve uma taxa de utilização geral de cateteres venosos centrais de 71,6% e de 38,8% para ventiladores mecânicos. Foram registradas 57 IRAS tardias de origem hospitalar, perfazendo uma densidade de incidência geral de 18,9 por 1.000 pacientes-dia e incidência de 7,5%. A figura 1 mostra a densidade de incidência de IRAS conforme o ano e a faixa de peso.

A positividade das culturas de todos os sítios para todas as IRAS tardias de origem hospitalar foi de 68,4% (39 bactérias isoladas). Em relação aos agentes etiológicos, o SCN foi implicado em 11 (19,2%) das 57 IRAS; *Klebsiella pneumoniae* produtor de ESBL foi verificado em 5 ocasiões; e *Candida* sp em ocorreu em 5 casos. Outras bactérias foram isoladas em 18 episódios e, em 18 casos, o agente causal não foi identificado.



**Figura 1** - Densidade de incidência de infecções relacionadas à assistência à saúde tardias de origem hospitalar, de acordo com a faixa de peso. Densidade de incidência de infecção (por 1.000 pacientes-dia).

Das 11 infecções, 6 (54,5%) ocorreram em recém-nascidos do gênero masculino, 1 ocorreu em recém-nascido com peso de nascimento <1.500g, 5 em recém-nascidos com peso entre 1.500 e 2.500g e 5 em recém-nascidos com peso >2.500g. A idade dos recém-nascidos, na ocasião do diagnóstico da infecção, variou entre 7 e 103 dias (média de 39 dias). O tempo médio para diagnóstico das IRAS por SCN, após a internação foi de 15 dias (variação de 1 a 50 dias) e o de internação foi de 33 dias (variação de 11 a 133 dias). Adicionalmente, 63,6% dos casos fizeram esquemas antimicrobianos antes do diagnóstico de infecção, sendo ampicilina e gentamicina o mais frequente em quatro ocasiões (36,3%). Outros antibióticos utilizados foram: cefazolina, amicacina, oxacilina, vancomicina e cefepime.

Em relação ao tipo de cateter venoso utilizado pelos recém-nascidos, anteriormente ou durante a infecção, cinco foram punções venosas profundas, três foram cateteres venosos umbilicais, um foi dissecação venosa e um estava com acesso periférico. Apenas um recém-nascido não possuía acesso anteriormente ou no momento da infecção.

A mortalidade geral foi de 45,4% (cinco óbitos) e nenhum deles foi atribuído diretamente à infecção por SCN. Em oito (72,7%) casos, havia doença de base preexistente, sendo que cardiopatias congênitas estiveram presentes em seis (54,5%) pacientes.

A tabela 2 mostra as IRAS atribuídas ao SCN conforme o mês e ano de ocorrência, sítio e tipagem da espécie. A tabela 3 mostra o perfil de sensibilidade antimicrobiana dos isolados de SCN, nos quais foi possível testar pelo menos 70% das amostras para cada antibiótico.

**Tabela 2** - Infecções relacionadas à assistência à saúde tardias de origem hospitalar atribuídas ao *Staphylococcus coagulase negativa*, quanto ao mês e ao ano de detecção, sítio da infecção e tipagem da espécie

Mês/ano da infecção	Sítio da infecção	Identificação do isolado de <i>Staphylococcus coagulase negativa</i>
Janeiro/2010	IPCS associada à CVC	<i>S. epidermidis</i>
Março/2010	IPCSL	<i>S. hominis</i>
Setembro/2010	IPCSL	<i>S. epidermidis</i>
Dezembro/2010	IPCSL	<i>S. hominis</i>
Dezembro/2010	IPCSL	<i>S. epidermidis</i>
Abril/2011	IPCSL	<i>S. coagulase negativa</i>
Mai/2011	IPCSL	<i>S. coagulase negativa</i>
Setembro/2011	IPCSL	<i>S. coagulase negativa</i>
Outubro/2011	IPCSL	<i>S. coagulase negativa</i>
Janeiro/2012	IPCSL	<i>S. hominis</i>
Janeiro/2012	IPCSL	<i>S. coagulase negativa</i>

IPCS - infecção primária de corrente sanguínea; IPCSL - infecção primária de corrente sanguínea com confirmação laboratorial; CVC - cateter vascular central.

**Tabela 3** - Perfil de sensibilidade dos *Staphylococcus coagulase negativo* causadores de infecções relacionadas à assistência à saúde tardias de origem hospitalar

Antibiótico	Número de amostras sensíveis/testadas	Sensibilidade (%)
Clavulin	2/9	22
Ciprofloxacina	8/11	72,7
Clindamicina	9/11	81,8
Eritromicina	1/8	12,5
Gentamicina	2/9	22,2
Oxacilina	3/11	27,2
Vancomicina	10/10	100

## DISCUSSÃO

As IRAS tardias de origem hospitalar representam importante causa de morbidade e mortalidade em recém-nascidos internados em UTIs. As taxas relatadas na literatura nacional variam de 18,9 a 57,7%, dependendo da unidade estudada.<sup>(14-17)</sup> Na maior parte dos trabalhos, tanto nacionais quanto estrangeiros, o SCN é relatado como o principal agente bacteriano envolvido nas IRAS, sendo encontrado entre 33,3 e 60% dos isolados em culturas.<sup>(7,8,10,18-21)</sup> A mortalidade da infecção por esse agente pode atingir 16%, principalmente em recém-nascidos prematuros e de muito baixo peso,<sup>(20,21)</sup> o que não foi verificado neste estudo, a despeito da maior parte dos casos possuir alguma comorbidade, principalmente cardiopatias congênitas.

Neste trabalho, encontrou-se uma densidade de incidência geral de infecção menor que as relatadas na literatura,<sup>(22-25)</sup> provavelmente pelo fato de todas as crianças terem sido referidas de outras unidades e de a maior parte dos recém-nascidos possuir peso >1.500g, o que, em si, acarreta menor probabilidade de aquisição de infecções quando comparados a neonatos de baixo peso.<sup>(26)</sup> Apesar de elevada taxa de utilização de cateteres venosos centrais, bem maiores que as encontradas pelo sistema norte-americano de vigilância *National Healthcare System Network* (NHSN), em 2010, e que os tabulados pelo sistema de vigilância de infecções hospitalares do Estado de São Paulo, em 2011, para UTIs,<sup>(25,27)</sup> registrou-se apenas um episódio de infecção associada a cateter venoso central. O número baixo de infecções associadas a cateteres venosos pode ser explicado pela Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH) da instituição atuar no setor diariamente, verificando e corrigindo as possíveis inadequações em relação à utilização de dispositivos invasivos. Outras medidas empregadas pela CCIH e que podem ter contribuído para essas taxas foram: lista de checagem de procedimentos médicos e de enfermagem durante inserção; manutenção e retirada de cateteres venosos centrais em neonatos; discussão direta da necessidade de troca de antimicrobianos com a equipe médica; mensuração na instituição do índice de adequação de troca de antimicrobianos (idealmente próximo de 100%); treinamento de todos os profissionais lotados no setor, após a admissão na instituição, a respeito de prevenção e controle de infecções; e identificação *on-line* (intranet) de todos os pacientes portadores de germes multirresistentes.

A positividade de culturas para agentes microbianos causadores de IRAS tardias é variável para cada serviço. Encontrou-se uma positividade geral bem maior que a reportada por Freitas et al.<sup>(28)</sup> (17,1%) e Dal-Bó et al.<sup>(7)</sup> (27,1%).

Neste estudo, o SCN foi a bactéria mais comumente implicada como agente de IRAS tardias de origem hospitalar, o que é compatível com achado de serviços que possuem maternidade própria,<sup>(29)</sup> demonstrando também a importância do agente em serviço que recebe somente pacientes externos.

Uma limitação deste trabalho foi a tipagem dos SCN em apenas 6 (54,5%) dos 11 isolados, havendo predomínio de *S. hominis* e *S. epidermidis*. As IRAS causadas por *Staphylococcus epidermidis* são habitualmente causadas por cepas que apresentam elevada resistência à oxacilina, conforme demonstrado por estudo realizado na



UTI do Hospital Universitário de Uberlândia, que encontrou uma taxa de resistência à oxacilina de 81,8%.<sup>(8)</sup> Qu et al., analisando isolados de SCN em neonatos de muito baixo peso, identificaram taxas de resistência à oxacilina de 91,7%.<sup>(30)</sup> Já Loureiro et al., estudando a sensibilidade de 255 culturas positivas de casos de sepse neonatal no Rio de Janeiro, encontraram o SCN em 17,3% e um percentual de resistência à oxacilina de 58,8% e cefalotina de 13%.<sup>(18)</sup> Cunha e Lopes, analisando a sensibilidade de SCN em infecções em recém-nascidos na UTIN do Hospital de Clínicas de Botucatu (SP), verificaram uma taxa de resistência geral de 50,4%.<sup>(10)</sup>

Outro problema do SCN é a determinação da sensibilidade antimicrobiana. Esse conhecimento é fundamental para o estabelecimento da melhor terapêutica possível, evitando-se o uso indiscriminado de antibióticos de amplo espectro. No presente estudo, a sensibilidade a antibióticos, como a oxacilina, gentamicina e clavulanato, foi baixa, sendo a vancomicina a única droga a possuir 100% de sensibilidade. Um dos fatores que pode ter contribuído para esse padrão de resistência foi que, na maior parte dos casos de infecção por SCN, as crianças haviam recebido antibióticos previamente.

Em relação ao tempo de tratamento de infecções neonatais por SCN, estudos recentes demonstram

segurança com períodos de tempo de 3 e 5 dias quando comparados com os esquemas tradicionais de 7 a 10 dias.<sup>(24,31)</sup>

## CONCLUSÃO

Em hospitais semelhantes ao aqui estudado, cuja unidade de terapia intensiva neonatal receba pacientes externos e possua elevada prevalência de *Staphylococcus coagulase negativa* como causador de infecções relacionadas à assistência à saúde, com elevado perfil de resistência à oxacilina, a vancomicina pode ser utilizada como terapêutica inicial nos casos suspeitos desse tipo de infecção causada por tal agente, sendo também a clindamicina uma alternativa viável. Em relação ao tempo de tratamento, mais estudos são necessários para determinar a duração adequada para cada paciente.

## AGRADECIMENTOS

Agradecemos ao Dr. Mário Eduardo Guimarães Viana, por tornar possível a realização deste trabalho.

## ABSTRACT

**Objective:** This study sought to evaluate infections related to health care caused by coagulase-negative *Staphylococci* in a neonatal intensive care unit by assessing antimicrobial susceptibility profiles and potentially effective antibiotic regimens.

**Methods:** This was a retrospective descriptive study performed on a case series of healthcare-associated infections, and the antimicrobial susceptibility profiles were evaluated. Newborns from other hospitals who were admitted to a neonatal intensive care unit in Rio de Janeiro between January 1, 2010, and June 30, 2012, were studied.

**Results:** In total, 765 patients were admitted, totaling 3,051 patient-days, and the incidence density of general infection was 18.9 per 1,000 patient-days. The rate of central venous catheter use was 71.6%, and the positive culture rate for all sites and all infections related to health care were 68.4%. Coagulase-negative *Staphylococci* were identified in 11 (19.2%) of 57 health

care-related infections, and infections with extended-spectrum beta-lactamase producing *Klebsiella pneumoniae* and *Candida* sp. constituted 5 cases each. Of the 11 cases of coagulase-negative *Staphylococci*, 10 (90.9%) were primary bloodstream infections. The sensitivity of the coagulase-negative *Staphylococci* isolates to vancomycin, clindamycin, ciprofloxacin, oxacillin and gentamycin was 100%, 81.8%, 72.7%, 27.2% and 22.2%, respectively. There were no deaths directly attributed to coagulase-negative *Staphylococci* infection.

**Conclusion:** Coagulase-negative *Staphylococci* was the main agent identified in healthcare-associated infections, with low rates of infections related to central venous catheter. In hospitals with a high oxacillin resistance profile, similar to those included in this study, vancomycin may be used as an initial therapy, although clindamycin represents a viable alternative.

**Keywords:** Cross-infection; Neonatal intensive care units; *Staphylococcus*

## REFERÊNCIAS

1. Shivastava S, Shetty N. Healthcare-associated infections in neonatal units: lessons from contrasting worlds. *J Hosp Infect.* 2007;65(4):292-306.
2. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Critérios Nacionais de Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde. Brasília: Anvisa; 2010.
3. Hemels MA, van den Hoogen A, Verboon-Macielek MA, Fleer A, Krediet TG. A seven-year survey of management of coagulase-negative staphylococcal sepsis in the neonatal intensive care unit: vancomycin may not be necessary as empiric therapy. *Neonatology.* 2011;100(2):180-5.
4. Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, Wright LL, Carlo WA, Ehrenkranz RA, et al. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: the experience of the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics.* 2002;110(2 Pt 1):285-91.
5. van den Hoogen A, Gerards LJ, Verboon-Macielek MA, Fleer A, Krediet TG. Long-term trends in the epidemiology of neonatal sepsis and antibiotic susceptibility of causative agents. *Neonatology.* 2010;97(1):22-8.
6. Curtis C, Shetty N. Recent trends and prevention of infection in the neonatal intensive care unit. *Curr Opin Infect Dis.* 2008;21(4):350-6. Review.
7. Dal-Bó K, Silva RM, Sakae TM. Infecção hospitalar em uma unidade de terapia intensiva neonatal do Sul do Brasil. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2012;24(4):381-5.
8. Brito DV, Brito CS, Resende DS, Moreira do Ó J, Abdallah VO, Gontijo-Filho PP. Nosocomial infections in a Brazilian neonatal intensive care unit: a 4-year surveillance study. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2010;43(6):633-7.
9. Dimitriou G, Fouzas S, Giormezis N, Giannakopoulos I, Tzifas S, Foka A, et al. Clinical and microbiological profile of persistent coagulase-negative staphylococcal bacteraemia in neonates. *Clin Microbiol Infect.* 2011;17(11):1684-90.
10. Cunha ML, Lopes CA. Estudo da produção de  $\beta$ -lactamase e sensibilidade às drogas em linhagens de estafilococos coagulase-negativos isolados de recém-nascidos. *J Bras Patol Med Lab.* 2002;38(4):281-90.
11. Menezes EA, Sá KM, Cunha FF, Ângelo MR, Oliveira IR, Salviano MN. Frequência e percentual de suscetibilidade de bactérias isoladas em pacientes atendidos na unidade de terapia intensiva do Hospital Geral de Fortaleza. *J Bras Patol Med Lab.* 2007;43(3):149-55.
12. Cecon ME. Novas perspectivas na sepse neonatal. *Pediatria (São Paulo).* 2008;30(4):198-202.
13. Clinical and Laboratory Standards Institute - CLSI. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically. CLSI document M100 S23. Wayne, PA: CLSI; 2013.
14. Pessoa-Silva CL, Richtmann R, Calil R, Santos RM, Costa ML, Frota AC. Healthcare-associated infections among neonates in Brazil. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2004;25(9):772-7.
15. Kawagoe JY, Segre CA, Pereira CR, Cardoso MF, Silva CV, Fukushima JT. Risk factors for nosocomial infections in critically ill newborns: a 5-year prospective cohort study. *Am J Infect Control.* 2001;29(2):109-14.
16. Távora AC, Castro AB, Militão MA, Girão JE, Ribeiro Kde C, Távora LG. Risk factors for nosocomial infection in a Brazilian neonatal intensive care unit. *Braz J Infect Dis.* 2008;12(1):75-9.
17. Couto RC, Carvalho EA, Pedrosa TM, Pedroso ER, Neto MC, Biscione FM. A 10-year prospective surveillance of nosocomial infections in neonatal intensive care units. *Am J Infect Control.* 2007;35(3):183-9.
18. Loureiro MM, Moraes BA, Quadra MR, Pinheiro GS, Asensi MD. Study of multi-drug resistant microorganisms isolated from blood cultures of hospitalized newborns in Rio de Janeiro city, Brazil. *Braz J Microbiol.* 2002;33(1):73-8.
19. Gaynes RP, Edwards JR, Jarvis WR, Culver DH, Tolson JS, Martone WJ. Nosocomial infections among neonates in high-risk nurseries in the United States. National Nosocomial Infections Surveillance System. *Pediatrics.* 1996;98(3 Pt 1):357-61.
20. Jean-Baptiste N, Benjamin DK Jr, Cohen-Wolkowicz M, Fowler VG Jr, Laughon M, Clark RH, et al. Coagulase-negative staphylococcal infections in the neonatal intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2011;32(7):679-86.
21. Yalaz M, Cetin H, Akisu M, Aydemir S, Tunger A, Kültürsay N. Neonatal nosocomial sepsis in a level-III NICU: evaluation of the causative agents and antimicrobial susceptibilities. *Turk J Pediatr.* 2006;48(1):13-8.
22. Goulart AP, Valle CF, Dal-Pizzol F, Cancelier AC. Fatores de risco para o desenvolvimento de sepse neonatal precoce em hospital da rede pública do Brasil. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2006;18(2):148-53.
23. Pinheiro MS, Nicoletti C, Boszczowski I, Puccini DM, Ramos SR. Infecção hospitalar em unidade de terapia intensiva neonatal: há influência do local de nascimento? *Rev Paul Pediatr.* 2009;27(1):6-14.
24. Hemels MA, van den Hoogen A, Verboon-Macielek MA, Fleer A, Krediet TG. Shortening the antibiotic course for the treatment of neonatal coagulase-negative staphylococcal sepsis: fine with three days? *Neonatology.* 2012;101(2):101-5.
25. Assis DB, Madalosso G, Ferreira SA, Yassuda YY, Polachini ZM. Sistema de vigilância de infecção hospitalar do Estado de São Paulo ano 2011. *Bol Epidemiol Paul.* 2012;9(106).
26. Boo NY, Chor CY. Six year trend of neonatal septicaemia in a large Malaysian maternity hospital. *J Paediatr Child Health.* 1994;30(1):23-7.
27. Dudeck MA, Horan TC, Petterson KD, Allen-Bridson K, Morrell G, Pollock DA, et al. National Healthcare Safety Network (NHSN) Report, data summary for 2010, device-associated module. *Am J Infect Control.* 2011;39(10):798-816.
28. Freitas BA, Peloso M, Manella LD, Franceschini SC, Longo GZ, Gomes AP, et al. Sepse tardia em pré-termos de uma unidade de terapia intensiva neonatal: análise de três anos. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2012;24(1):79-85.
29. Zingg W, Pfister R, Posfay-Barbe KM, Huttner B, Touveneau S, Pittet D. Secular trends in antibiotic use among neonates: 2001-2008. *Pediatr Infect Dis J.* 2011;30(5):365-70.
30. Qu Y, Daley AJ, Istivhan TS, Garland SM, Deighton MA. Antibiotic susceptibility of coagulase-negative staphylococci isolated from very low birth weight babies: comprehensive comparisons of bacteria at different stages of biofilm formation. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2010;9:16.
31. Linder N, Lubin D, Hernandez A, Amit L, Ashkenazi S. Duration of vancomycin treatment for coagulase-negative Staphylococcus sepsis in very low birth weight infants. *Br J Clin Pharmacol.* 2013;76(1):58-64.